

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IQYMUNE 100 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (IVIg).

Eén ml bevat:

Humaan normaal immunoglobuline..... 100 mg
(zuiverheid van ten minste 95 % IgG)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat: 2 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 5 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 100 ml bevat: 10 g humane normale immunoglobuline

Elke injectieflacon van 200 ml bevat: 20 g humane normale immunoglobuline

Distributie van de IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG1.....60 – 70 %

IgG2.....30 – 35 %

IgG3.....2 %

IgG4.....1 – 2 %

Het maximale gehalte aan IgA is 28 microgram/ml. Geproduceerd uit humaan donorplasma.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Het is een heldere of licht opalescente, kleurloze of bleekbruine of lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (leeftijd 0 – 18) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde antilichaamproductie.
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ondoeltreffende antimicrobiële behandeling en ofwel **bewezen specifiek antilichaamfalen (PSAF)*** of serum IgG-concentratie <4 g/l.

* PSAF= falen om ten minste een verdubbeling te bereiken van de IgG antilichaamtiter voor pneumokokkenpolysaccharide en polypeptideantigen vaccins

Immunomodulatie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (leeftijd 0 – 18) bij:

- Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), bij patiënten met een hoog risico op bloedingen of vóór een chirurgische ingreep ter correctie van het trombocytenaantal.
- Syndroom van Guillain-Barré.
- Ziekte van Kawasaki (samen met acetylsalicylzuur; zie rubriek 4.2).
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP).

- Multifocale motorische neuropathie (MMN).

4.2 Dosering en wijze van toediening

IVIg-therapie moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immuunsysteemaandoeningen.

Dosering

De dosis en het dosisschema worden bepaald door de indicatie.

Het kan zijn dat de dosis voor elke patiënt individueel aangepast moet worden, voor elke patiënt afhankelijk van de klinische respons. De dosis op basis van het lichaamsgewicht kan een aanpassing vereisen bij patiënten met een te laag of te hoog gewicht.

De volgende dosisschema's dienen alleen als richtlijn.

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen

Het doseringsschema dient een IgG-dalspiegel (gemeten vóór de volgende infusie) te bereiken van ten minste 6 g/l of binnen de normale referentiegrenzen voor de populatieleeftijd. 3-6 maanden zijn nodig na de initiatie van de therapie voordat een evenwicht wordt bereikt. De aanbevolen eenmalige startdosis bedraagt 0,4-0,8 g/kg, gevolgd door ten minste 0,2 g/kg elke 3-4 weken.

De dosis noodzakelijk om een dalspiegel voor IgG van 6 g/l te bereiken, is in de orde van grootte van 0,2 - 0,8 g/kg/maand. Het doseringsinterval wanneer een steady state is bereikt, varieert van drie tot vier weken. De dalspiegels voor IgG moeten worden gemeten en bepaald in samenhang met de incidentie van infecties. Het kan nodig zijn de dosering te verhogen en te streven naar een hogere dalspiegel om het aantal bacteriële infecties te verlagen.

Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1.)

De aanbevolen dosis is 0,2-0,4 g/kg elke 3-4 weken.

De dalspiegels voor IgG moeten gemeten en geëvalueerd worden samen met de incidentie van infectie. De dosis moet worden aangepast zoals noodzakelijk voor een optimale bescherming tegen infecties. Bij patiënten met een aanhoudende infectie kan het nodig zijn om de dosis te verhogen; een dosisverlaging kan overwogen worden wanneer de patiënt infectievrij blijft.

Immunomodulatie bij:

Primaire immuuntrombocytopenie

Er zijn twee mogelijke behandelingsschema's:

- 0,8-1 g/kg, toegediend op dag 1; deze dosis mag eenmaal per drie dagen worden herhaald.
- 0,4 g/kg, dagelijks gedurende 2-5 dagen. De behandeling kan worden herhaald als een terugval optreedt.

Syndroom van Guillain-Barré

0,4 g/kg dagelijks voor vijf dagen (mogelijke herhaling van de toediening in geval van terugval).

Ziekte van Kawasaki

2 g/kg moet worden toegediend als een eenmalige dosis. De patiënten moeten gelijktijdig een behandeling met acetylsalicylzuur krijgen.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

Startdosering: 2 g/kg verdeeld over 2 -5 opeenvolgende dagen

Onderhoudsdoses:

1 g/kg verdeeld over 1-2 opeenvolgende dagen om de 3 weken.

Het behandelingseffect moet geëvalueerd worden na elke cyclus; Als er na 6 maanden nog geen effect van de behandeling wordt gezien, moet de behandeling stopgezet worden.

Als de behandeling doeltreffend is, moet de langdurige behandeling overgelaten worden aan het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt op de onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosering en tussenpozen aangepast moeten worden volgens het individuele verloop van de aandoening.

Multifocale motorische neuropathie (MMN)

Startdosering: 2 g/kg toegediend over 2-5 opeenvolgende dagen.

Onderhoudsdosis: 1 g/kg om de 2 tot 4 weken of 2 g/kg om de 4 tot 8 weken.

Het behandelingseffect moet na elke cyclus geëvalueerd worden; Als er na 6 maanden nog geen effect van de behandeling wordt gezien, moet de behandeling stopgezet worden.

Als de behandeling doeltreffend is, moet de langdurige behandeling overgelaten worden aan het oordeel van de arts op basis van de respons van de patiënt op de onderhoudsbehandeling. Het kan zijn dat de dosering en tussenpozen aangepast moeten worden volgens het individuele verloop van de aandoening.

De aanbevolen doseringen worden vermeld in onderstaande tabel.

Indicatie	Dosis	Frequentie van infusies
<u>Substitutietherapie</u>		
Primaire immunodeficiëntiesyndromen	Startdosering: 0,4 - 0,8 g/kg Onderhoudsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	om de 3 - 4 weken
Secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)	0,2 - 0,4 g/kg	om de 3 - 4 weken
<u>Immunomodulatie:</u>		
Primaire immune trombocytopenie	0,8 - 1 g/kg Of 0,4 g/kg/d	op dag 1, zo mogelijk 1 maal herhaald binnen 3 dagen gedurende 2 - 5 dagen
Guillain-Barré-syndroom	0,4 g /kg/d	gedurende 5 dagen
Kawasaki-aandoening	2 g/kg	in één dosis gecombineerd met acetylsalicylzuur
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)	Startdosering: 2 g/kg Onderhoudsdosis: 1 g/kg	in verdeelde doses over 2-5 dagen om de 3 weken in verdeelde doses over 1-2 dagen
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	Startdosering: 2 g/kg Onderhoudsdosis: 1 g/kg of 2 g/kg	in verdeelde doses over 2-5 opeenvolgende dagen om de 2-4 weken of om de 4-8 weken in verdeelde doses

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0 – 18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen omdat de dosering voor elke indicatie is gebaseerd op het lichaamsgewicht en moet worden aangepast aan de klinische uitkomst van de hierboven vermelde aandoeningen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen aanwijzingen dat een dosisaanpassing vereist is.

Nieraandoeningen

Geen dosisaanpassing tenzij klinisch gerechtvaardigd, zie rubriek 4.4.

Bejaarden

Geen dosisaanpassing tenzij klinisch gerechtvaardigd, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Humaan normaal immunoglobuline moet intraveneus worden geïnfundeerd met een initiële snelheid van 0,5 ml/kg/uur gedurende 30 minuten. Zie rubriek 4.4. In geval van een bijwerking, moet de infusie vertraagd of stopgezet worden. Indien dit goed wordt getolereerd, kan de toedieningssnelheid geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 6 ml/kg/uur. Klinische gegevens van een beperkt aantal patiënten met PID en ITP wijzen er ook op dat zowel volwassenen als kinderen een infusiesnelheid tot 8 ml/kg/uur kunnen tolereren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (humane immunoglobulines) of voor een van de in rubrieken 4.4 en 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een selectieve IgA-deficiëntie die antilichamen hebben ontwikkeld tegen IgA, omdat toediening van een IgA-houdend product kan leiden tot anafylaxie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Voorzorgen bij gebruik

Mogelijke complicaties kunnen vaak vermeden worden door zeker te stellen dat patiënten:

- niet gevoelig zijn voor humaan normale immunoglobuline door bij aanvang het product traag toe te dienen (0,5 ml/kg/u of 0,0083 ml/kg/minuut).
- onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor mogelijke symptomen tijdens de infusieperiode. Vooral patiënten die een eerste keer humaan normaal immunoglobuline krijgen toegediend, patiënten die overgestapt zijn van een alternatief IVIg product of wanneer er een lang interval is geweest na de eerdere infusie, moeten tijdens de eerste infusie onder toezicht gehouden worden tijdens het eerste uur na de eerste infusie in een gecontroleerde gezondheidszorgomgeving, om mogelijke nadelige tekenen te detecteren en ervoor te zorgen dat bij eventuele problemen onmiddellijk een noodbehandeling kan worden toegediend. Alle andere patiënten moeten nog ten minste 20 minuten na toediening onder observatie blijven.

Voor alle patiënten vereist de toediening van IVIg:

- een adequate hydratatie vóór het begin van de IVIg-infusie
- opvolging van de urine-uitscheiding
- opvolging van serumcreatinineconcentraties
- vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica (zie rubriek 4.5).

In geval van een bijwerking, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet de infusie worden stopgezet. De vereiste behandeling hangt af van de aard en ernst van de bijwerking.

Infusiegerelateerde reactie

Sommige bijwerkingen (bv. hoofdpijn, opvliegers, rillingen, spierpijn, fluitende ademhaling, tachycardie, lage rugpijn, misselijkheid, en hypotensie) kunnen te maken hebben met de snelheid van de infusie. De aanbevolen infusiesnelheid in rubriek 4.2 moet worden nauwlettend worden gerespecteerd. De patiënten moeten van nabij gevolgd worden en onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor mogelijke symptomen tijdens de infusieperiode.

Bijwerkingen kunnen ook vaker optreden

- bij patiënten die voor de eerste keer humaan normaal immunoglobuline krijgen of, in zeldzame gevallen, wanneer het humaan normaal immunoglobulineproduct veranderd wordt of wanneer er een lang interval is geweest na de eerdere infusie
- bij patiënten met een actieve infectie of onderliggende chronische ontsteking

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor.

Anafylaxie kan optreden bij patiënten:

- met ondetecteerbaar IgA die anti-IgA antilichamen hebben
- die eerdere behandeling met humaan normaal immunoglobuline hebben verdragen

Bij een shock moet de standaard medische behandeling voor shock toegepast worden.

Trombo-embolie

Er zijn klinische aanwijzingen van een verband tussen IVIg-toediening en trombo-embolische incidenten zoals myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten (inclusief beroerte), longembolie en diepe veneuze tromboses. Aangenomen wordt dat dit verband houdt met een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge influx van immunoglobulinen bij risicopatiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij zwaarlijvige patiënten en bij patiënten met verhoogd risico voor trombotische incidenten (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekten of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langdurige perioden van immobiliteit, ernstig hypovolemische patiënten en patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen).

Patiënten met een risico op trombo-embolische bijwerkingen, moeten IVIg-producten worden toegediend met de laagst mogelijke infusiesnelheid en dosis.

Acute nierinsufficiëntie

Gevalen van acuut nierfalen zijn gerapporteerd bij patiënten die IVIg-therapie ontvingen. In de meeste gevallen zijn risicofactoren geïdentificeerd zoals bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, overgewicht, concomitante nefrotoxische geneesmiddelen of een leeftijd boven de 65 jaar.

De nierparameters moeten geëvalueerd worden vóór de infusie van IVIg, vooral bij patiënten waarvan geoordeeld wordt dat er een mogelijk verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van acuut nierfalen, en nog eens na de geschikte tussenpozen. Bij patiënten met een risico op acuut nierfalen moeten IVIg-producten toegediend worden bij de laagste infusiesnelheid en haalbare dosis. In geval van nierfalen moet stopzetting van IVIg overwogen worden.

Hoewel meldingen over nierfunctiestoornissen en acuut nierfalen in verband gebracht zijn met het gebruik van veel van de geregistreerde immunoglobulineproducten, die verschillende hulpstoffen zoals sucrose, glucose en maltose bevatten, namen de stoffen met sucrose als stabilisator een disproportioneel deel van het totale aantal voor hun rekening.

Risicopatiënten dienen daarom IVIg-producten te krijgen die deze hulpstoffen niet bevatten. IQYMUNE bevat geen sucrose, maltose of glucose.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Aseptische meningitis (AMS)

Er werd het optreden van AMS gemeld bij een IVIg behandeling. Het syndroom begint meestal binnen een paar uur tot 2 dagen na de behandeling met IVIg. Onderzoeken van het cerebrospinaal vocht (CSV) zijn vaak positief met pleocytosis tot verschillende duizenden cellen per mm³, overwegend van de granulocytenreeks, en verhoogde eiwitconcentraties tot een paar honderd mg/dl. AMS kan vaker optreden bij een hoog gedoseerde (2 g/kg) IVIg-behandeling.

Patiënten met dergelijke tekenen en symptomen moeten een uitgebreid neurologisch onderzoek ondergaan, met inbegrip van onderzoek van het CSV, om andere oorzaken van meningitis uit te sluiten. De stopetting van de behandeling met IVIg heeft geleid tot een remissie van AMS binnen een aantal dagen, zonder sequelae.

Hemolytische anemie

IVIg-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen werken als hemolysinen en *in vivo* coating van rode bloedcellen (RBC) met immunoglobuline kunnen induceren, waardoor een positieve directe antiglobulinetest (Coombs-test) ontstaat, en in zeldzame gevallen, hemolyse kan veroorzaken. Na IVIg-therapie kan hemolytische anemie ontstaan als gevolg van verhoogde sequestratie van RBC's. Patiënten die IVIg toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen of verschijnselen van hemolyse. (Zie rubriek 4.8.).

Neutropenie/leukopenie

Na behandeling met IVIg is een tijdelijke daling in neutrofielen aantal en/of gevallen van neutropenie, soms ernstig van aard, gemeld. Deze verschijnselen doen zich doorgaans enkele uren of dagen na toediening van de IVIg voor en verdwijnen spontaan binnen 7 tot 14 dagen.

Transfusiegerelateerde acute longschade (Transfusion related acute lung injury of TRALI)

Bij patiënten die IVIg krijgen, zijn er een paar meldingen geweest van acuut niet-cardiogeen longoedeem [Transfusiegerelateerde acute longschade (Transfusion related acute lung injury of TRALI)]. TRALI is gekenmerkt door ernstige hypoxie, dyspneu, tachypneu, cyanose, koorts en hypotensie. De symptomen van TRALI ontwikkelen zich meestal tijdens of binnen 6 uur na een transfusie, vaak binnen 1-2 uur. Daarom moeten de ontvangers van IVIg onder observatie gehouden worden en de IVIg-infusie moet onmiddellijk stopgezet worden in geval van bijwerkingen in de luchtwegen. TRALI is een potentieel levensbedreigende toestand die onmiddellijke intensieve verzorging vereist.

Interferentie met serologische tests

Na toediening van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de diverse passief overgedragen antistoffen in het bloed van patiënten leiden tot een misleidend positief resultaat in serologische tests.

Passieve overdracht van antistoffen tegen erytrocytenantigenen, zoals A, B of D, kan interfereren met bepaalde serologische tests voor alloantistoffen tegen rode bloedcellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties door gebruik van geneesmiddelen op basis van menselijk bloed of plasma te voorkomen zijn donorselectie, screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor infectie en het gebruik van doeltreffende productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan de kans op het overdragen van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen worden toegediend die vervaardigd zijn uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen en overige pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als effectief voor omhulde virussen zoals humaan immunodeficiëntie-virus (HIV), hepatitis-B-virus (HBV) en hepatitis-C-virus (HCV), en voor de niet-omhulde virussen hepatitis-A-virus (HAV) en parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring betreffende het achterwege blijven van transmissie van hepatitis A en Parvovirus B19 door immunoglobulinen. Er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antistoffen een belangrijke bijdrage levert aan de virusveiligheid.

Het verdient sterke aanbeveling om, telkens wanneer een patiënt IQYMUNE krijgt toegediend, de naam en het batchnummer (lot) van het product te registreren, zodat er een verband kan worden gemaakt tussen de patiënt enerzijds en het batchnummer van het product anderzijds.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Behandeling met immunoglobulinen kan gedurende een periode van minstens 6 weken tot 3 maanden de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccines verminderen, zoals vaccines tegen mazelen, rode hond, bof of waterpokken. Na toediening van dit product moet een periode van 3 maanden verstrijken voordat vaccinatie met levende verzwakte virusvaccines kan plaatsvinden. In het geval van mazelen kan deze verstoring wel een jaar duren. Daarom moeten patiënten die mazelenvaccin ontvangen hun antistoffenstatus laten checken.

Lisdiuretica

Vermijden van gelijktijdig gebruik van lisdiuretica.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties hebben betrekking op zowel volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In gecontroleerde klinische studies is niet vastgesteld of dit geneesmiddel veilig is voor gebruik tijdens humane zwangerschap. Het geneesmiddel mag dan ook uitsluitend met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen. Bij toediening bleken IVIg-producten de placenta te passeren, met name in het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen worden verwacht voor het verloop van de zwangerschap of voor de foetus en het pasgeboren kind.

Borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap bij mensen werd niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarom moet het middel met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij vrouwen die borstvoeding geven. Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen negatieve effecten verwacht op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke gevolgen te verwachten zijn voor de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IQYMUNE heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van het actieve bestanddeel kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten die bijwerkingen ervaren tijdens de behandeling moeten wachten totdat deze verdwijnen voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen veroorzaakt door humaan normaal immunoglobulinen (in afnemende frequentie) omvatten (zie ook rubriek 4.4):

- rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige lage rugpijn
- omkeerbare hemolytische reacties; vooral bij de patiënten met bloedgroepen A, B, en AB en (zelden) hemolytische anemie die transfusie vereist
- (zelden) een plotse daling in bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond
- (zelden) voorbijgaande huidreacties (inclusief cutane lupus erythematosus - frequentie onbekend)
- (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie, diepveneuze tromboses
- gevallen van omkeerbare aseptische meningitis
- gevallen van verhoogde serumcreatininespiegel en/of het optreden van acuut nierfalen
- gevallen van transfusiegerelateerde acute longschade (TRALI)

Tabel met bijwerkingen

In totaal kregen 165 patiënten in 5 klinische onderzoeken die met het product zijn uitgevoerd 1819 IQYMUNE-infusies.

De tabel hieronder is ingedeeld in systeem/orgaanklassen volgens MedDRA (systeem/orgaanklasse) en voorkeursterm.

De frequenties werden geëvalueerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst vermeld.

Bron van de veiligheidsdatabase van klinische onderzoeken bij in totaal 165 patiënten die IQYMUNE kregen (via in totaal 1819 infusies) en spontane meldingen.

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie per patiënt	Frequentie per infusie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	neutropenie	vaak	vaak
	leukopenie	vaak	soms
	anemie	vaak	soms
	lymfopenie	vaak	soms
	monocytopenie	vaak	soms
	hemolytische anemie	niet bekend	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	vaak	soms
	anafylactische shock	niet bekend	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak	vaak
	duizeligheid (waaronder vertigo)	vaak	soms
	migraine	vaak	soms
	transiënte ischemische aanval	soms	zelden
	aseptische meningitis	soms	zelden
	paresthesie	soms	zelden
Oogaandoeningen	allergische blefaritis	soms	zelden
	irritatie van het oog	soms	zelden
Bloedvataandoeningen	hypertensie	vaak	vaak
	perifere cyanose	soms	zelden
	trombo-embolische reacties (waaronder myocardinfarct, beroerte, longembolie, diep-veneuze trombose)	niet bekend	niet bekend
	opvliegers	soms	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	droge keel	soms	zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	braken	vaak	soms
	misselijkheid	vaak	soms
	abdominale pijn	vaak	soms
	orale pijn	vaak	soms
	diarree	soms	zelden

Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	vaak	soms
	jeuk	vaak	soms
	overmatig zweten	vaak	soms
	erytheem	soms	soms
	exfoliatieve dermatitis	niet bekend	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie	vaak	soms
	rugpijn	vaak	soms
	pijn in extremiteit	vaak	soms
	skeletspierpijn	vaak	soms
	spierspasmen	soms	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	acute nierschade	niet bekend	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie	zeer vaak	vaak
	vermoeidheid	vaak	vaak
	koude rillingen	vaak	vaak
	reactie op de toedieningsplaats	vaak	soms
	influenza-achtige ziekte	vaak	soms
	malaise	vaak	soms
	perifeer oedeem	vaak	soms
	ongemak	soms	zelden
Onderzoeken	creatinineklaring, renaal verlaagd	vaak	soms
	verhoogde bloedcreatinine	soms	zelden
	fluctuerende lichaamstemperatuur	soms	zelden
	verhoogde fibrine-D-dimeer	soms	zelden

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	infusiegerelateerde reactie	soms	zelden
--	-----------------------------	------	--------

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn dezelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot vochtoverbelasting en hyperviscositeit, in het bijzonder bij risicopatiënten waaronder zuigelingen, oudere patiënten en patiënten met een verstoorde hart- of nierfunctie (zie rubriek 4.4.).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor intravasculaire toediening, ATC-code; J06BA02.

Humaan normaal immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobulinen G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen verscheidene infectueuze agentia.

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Het wordt meestal vervaardigd uit gepoold plasma van niet minder dan 1.000 donoren. Het heeft een distributie van immunoglobuline G-subklassen met praktisch dezelfde verhouding als normaal humaan plasma. Voldoende doses van dit geneesmiddel kan abnormaal lage immunoglobuline G-waarden herstellen tot normale waarden.

Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan bij substitutietherapie is niet volledig opgehelderd.

De doeltreffendheid van IQYMUNE als vervangingstherapie is geëvalueerd in totaal 62 patiënten met PID (36 volwassenen en 26 kinderen), onder wie 4 patiënten die nog niet eerder waren behandeld.

De doeltreffendheid van IQYMUNE voor immunomodulatie is geëvalueerd bij 38 volwassen patiënten met chronische primaire ITP met een bloedplaatjes aantal $< 30 \times 10^9/l$, bij 22 volwassen patiënten met MMN en bij 42 volwassen patiënten met CIDP.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IQYMUNE in alle subgroepen van pediatrische

patiënten met ITP, MMN en CIDP en in alle subgroepen van pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 24 maanden met PID (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Humaan normaal immunoglobuline is na intraveneuze toediening onmiddellijk en volledig beschikbaar in de bloedbaan van de ontvanger.

Distributie

Het wordt relatief snel verdeeld over plasma en extravasculaire vloeistof; na circa 3 – 5 dagen is een toestand van evenwicht bereikt tussen de intra- en de extravasculaire compartimenten.

Eliminatie

Humaan normaal immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 34 dagen. Deze halfwaardetijd kan per patiënt verschillen, met name bij primaire immunodeficiëntie.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem.

Pediatrische patiënten

Er is geen farmacokinetische analyse met IQYMUNE uitgevoerd bij pediatrische patiënten. De dalspiegels die werden gezien bij de 26 pediatrische PID-patiënten met een leeftijd ≥ 24 maanden waren echter vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

De veiligheid van IQYMUNE is gedocumenteerd in verschillende niet-klinische studies. Niet-klinische gegevens duiden niet op toxicologische effecten (toxiciteit bij enkelvoudige dosis bij ratten, lokale tolerantiestudie bij konijnen).

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege inductie van een interferentie door de zich ontwikkelende antilichamen tegen heterologe eiwitten.

Aangezien immunoglobulinen menselijke eiwitten zijn en er geen bewijs is voor mogelijk carcinogene eigenschappen, zijn er geen specifieke preklinische onderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, noch met andere IVIg-producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen: onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20, 50, 100 of 200 ml oplossing in een (type I-glas) injectieflacon, met een (elastomeer) stop, een (aluminium) dop en een (polypropyleen) flip-off-sluiting.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet vóór gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht.

Gereconstitueerde producten moeten voorafgaand aan toediening visueel worden gecontroleerd op partikels en verkleuring. De oplossing moet helder of licht melkwit en kleurloos of lichtbruin of lichtgeel zijn. Troebele oplossingen of oplossingen die deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Zodra de verpakking onder aseptische omstandigheden aangeprikt is, dient de inhoud onmiddellijk te worden gebruikt. Omdat de oplossing geen conserveermiddel bevat, dient IQYMUNE zo snel mogelijk te worden geïnfundeed en is het product bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

2 g/20 ml: BE478266

5 g/50 ml: BE478275

10 g/100 ml: BE478284

20 g/200 ml: BE478293

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026